

基于 FAERS 数据库的塞利尼索不良事件信号挖掘与分析

何晓东, 刘慧敏, 柯昌虎, 李华, 谢波, 李鹏, 李志浩*

湖北医药学院附属国药东风总医院 药学部, 湖北 十堰 442000

摘要: 目的 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 药品不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 挖掘和分析塞利尼索药物不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。方法 采用报告比值比法 (ROR) 和比例报告比值法 (PRR) 挖掘 2019 年 3 季度—2023 年 3 季度期间塞利尼索 ADE 报告, 利用监管活动医学词典 (MedDRA) 的首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对挖掘的信号进行分类和统计分析。结果 共检索到以塞利尼索为首要怀疑药物的 ADE 报告 4 991 例, 涉及 19 868 个 PT。经过计算筛选后得到塞利尼索 ADE 信号 118 个, 涉及 16 个 SOC。塞利尼索 ADE 信号与已知的相关安全性信息基本一致, ADE 主要集中在胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、代谢及营养类疾病。另外还检出药品说明书未收录的 ADE 信号 53 个, 如便秘、跌倒、嗜睡和肾功能异常等。结论 基于 FAERS 的大数据可全面深入分析药品上市后的 ADE, 提示临床在治疗初期应密切关注塞利尼索胃肠道毒性、血液学毒性以及说明书未提及的风险, 并采取预防措施, 从而保障临床用药安全。

关键词: 塞利尼索; 药品不良反应; 报告比值比法; 比例报告比值法; 胃肠系统疾病; 全身性疾病; 便秘; 跌倒; 嗜睡

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)12-3112-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.036

Mining and analysis of adverse events signals for selinexor based on FAERS database

HE Xiao-dong, LIU Hui-min, KE Chang-hu, LI Hua, XIE Bo, LI Peng, LI Zhi-hao

Department of Pharmacy, Affiliated Sinopharm Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To mine the signals of adverse drug events (ADE) for selinexor based on the FAERS database, and to provide a reference for safe use of drugs in clinical. **Methods** The reported odds ratio (ROR) and proportional reported ratio (PRR) methods were used to mine selinexor adverse event reports between the second quarter of 2019 and the third quarter of 2023, and the mined signals were classified and statistically analyzed using the Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedDRA) preferred system organ classification (SOC) and preferred term (PT). **Results** A total of 4 991 adverse event reports involving 19 868 PTs with selinexor as the first suspected drug were retrieved. After computational screening, 118 selinexor ADE signals were obtained, involving 16 SOCs. Selinexor ADE signals were basically consistent with the known relevant safety information, and the adverse events were mainly focused on gastrointestinal system diseases, systemic diseases and various reactions at the drug administration site, various types of examinations, metabolic and nutritional diseases. In addition, 53 ADE signals not included in the drug specification were detected, such as constipation, fall, drowsiness, and abnormal renal function. **Conclusion** FAERS-based big data can provide a comprehensive and in-depth analysis of post-marketing adverse reactions of drugs, suggesting that the clinic should pay close attention to the gastrointestinal toxicity, hematological toxicity and risks not mentioned in the instruction manual of selinexor at the early stage of treatment, and take preventive measures so as to ensure the safety of clinical use.

Key words: selinexor; adverse drug reactions; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; gastrointestinal diseases; systemic disease; constipation; falling; drowsiness

多发性骨髓瘤是仅次于非霍奇金淋巴瘤的第 2 大常见血液学恶性肿瘤, 约占血液系统恶性肿瘤的 10%。最新数据显示, 多发性骨髓瘤的年发病率约为 5/100 000, 2020 年全球新发多发性骨髓瘤病例

收稿日期: 2020-06-01

基金项目: 湖北省中医药管理局中医药科研立项项目 (ZY2023F075); 十堰市科技局引导性科研项目 (22Y78)

作者简介: 何晓东, 男, 主管药师, 研究方向为临床药学、循证药学。E-mail: 2510357578@qq.com

*通信作者: 李志浩, 男, 副教授, 副主任药师, 研究方向为临床药学及药事管理。E-mail: lizhihaojack@126.com

为176 404例,死亡病例为117 077例^[1-2]。目前治疗多发性骨髓瘤的新型药物主要为蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和单克隆抗体,尽管上述药物治疗效果较好,但是仍难以避免在疾病进展过程中复发。人类核输出蛋白XPO-1是细胞中关键的核质转运蛋白,负责将蛋白质运出细胞核。肿瘤抑制蛋白的核输出是肿瘤细胞逃避凋亡的重要机制,XPO-1可作为多发性骨髓瘤治疗的靶点^[3]。塞利尼索是全球首个强效核输出蛋白抑制剂,具有全新的作用机制,能影响多条信号通路,协同增强其他抗肿瘤药物活性。国内外临床研究证实以塞利尼索为基础的联合方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤,可获得较高缓解率^[4-6]。2019年7月美国食品药品监督管理局(FDA)批准塞利尼索用于治疗复发难治性多发性骨髓瘤,2021年塞利尼索进入中国市场,获批与地塞米松联用,适用于既往接受过治疗且对至少1种蛋白酶体抑制剂,1种免疫调节剂以及1种CD38单抗的复发难治性多发性骨髓瘤患者。随着塞利尼索在国内外广泛使用,其不良事件(adverse drug event, ADE)报告也逐渐增多,但基于真实世界的不良反应数据分析尚未见报道。本研究拟通过美国FDA药品不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库,利用数据挖掘技术分析真实世界中的塞利尼索不良事件信号,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于美国FAERS数据库,结合塞利尼索上市时间,下载2019年第3季度—2023年第3季度的美国信息互换标准代码(American standard code for information interchange, ASCII)数据包,每个数据包包含DEMO(人口学信息)、DRUG(药品)、INDI(适应证)、REAC(不良事件)、OUTC(结局)、THER(治疗过程)、RPSR(来源)7个数据表。将下载的15个季度数据包导入MySQL8.0数据库,通过关键字段primaryid在7个数据表之间建立映射关系。使用SQL命令删除所有deleted病例和重复报告,通过数据库管理工具Navicat在DRUG数据表中drugname和prod_ai字段以通用名“SELINEXOR”和商品名“XPOVIO”为关键词,筛选出所有以塞利尼索为首要怀疑药物(prime suspected drug, PS)的相关ADE报告。由于FAERS数据库中的各术语均是按照《监管活动医学词典》

(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)进行编码,本研究亦采用MedDRA 25.1中的首选系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred term, PT)对检索出的ADE信号进行归类分析。

1.2 ADE信号挖掘

比值失衡法常用于药品风险信号检测和实际药物ADE的检测,其原理是比较目标药物-事件的出现频率与背景频率的差异,当目标药物-事件组合的出现频率明显高于整个数据库的背景频率并且达到了设定的阈值,就认为产生了1个信号^[7]。本研究采用比值失衡法中的报告比值比(report odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法分别计算ROR值和PRR值,筛选药物潜在ADE信号。由于ROR法和PRR法灵敏度较高,容易出现假阳性信号,故同时采用上述2种方法进行ADE信号检测,筛选重合的信号,ROR法和PRR法计算公式及阈值见表1、2。

表1 比例失衡法四格表

Table 1 Fourfold table of disproportionality

药品	目标 ADE 报告数量	其他 ADE 报告数量	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

经过数据清洗,从2019年7月1日—2023年9月30日,FAERS共收到6470498例ADE报告,其中以塞利尼索为首要怀疑药物的ADE报告4991例,涉及19868个PT。在已知性别的ADE报告中男性患者略多(897例,占55.27%),患者年龄中位数为65岁,平均年龄为63.63岁。ADE报告者职业主要为消费者(2828例,占56.66%),上报国家前3位分别为美国(3305例,占66.22%)、中国(316例,占4.33%)和澳大利亚(154例,占3.09%)。严重ADE报告共有2262例,前3位分别是住院(1245例,占55.04%)、死亡(814例,占35.99%)和其他严重ADE(203例,占8.97%),具体报告基本信息见表3。

2.2 ADE信号检测结果

对以塞利尼索为首要怀疑药物的ADE信号进

表 2 ROR 法和 PRR 法计算公式及阈值
Table 2 Formula and threshold value of ROR and PRR

计算方法	公式	判断阈值
ROR 法	$ROR = ad/bc$ $ROR\ 95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, 且 ROR 95%CI 下限 > 1 , 即提示 1 个可疑信号生成
PRR 法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $PRR\ 95\%CI = e^{\ln PRR \pm 1.96 \sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$	$a \geq 3$, 且 PRR 95%CI 下限 > 1 , 即提示 1 个可疑信号生成

表 3 塞利尼索相关 ADE 报告基本信息
Table 3 Basic information on ADE reports related to selinexor

信息	分类	n/例	构成比/%
性别	男	897	17.97
	女	726	14.54
	未知	3 368	67.48
年龄段/岁	≥ 65	863	17.29
	19~64	772	15.46
	≤ 18	45	0.90
	未知	3 311	66.34
报告者职业	消费者或非医务人员	2 828	56.66
	医师	1 206	24.16
	其他医务人员	151	3.03
	药剂师	721	14.45
	未知	85	1.70
报告国家	美国	3 305	66.22
	中国	216	4.33
	澳大利亚	154	3.09
严重 ADE	住院	1 245	55.04
	死亡	814	35.99
	其他严重 ADE	203	8.97

行检测, ROR 法和 PRR 法计算结果高度重合, 共得到塞利尼索 ADE 信号 281 个。经过多重筛选, 删除产品本身问题、用药错误、各类操作以及与原发疾病相关等干扰因素所致 ADE 信号 163 个, 最终获得 118 个有效信号, 涉及 16 个 SOC。研究结果显示, 按各 SOC 累计报告数排序, 前 5 位的分别是胃肠系统疾病 (3 479 例, 占 26.60%)、全身性疾病及给药部位各种反应 (2 418 例, 占 18.49%)、各类检查 (1 491 例, 占 11.40%)、代谢及营养类疾病 (1 390 例, 占 10.63%)、血液及淋巴系统疾病 (1 209 例, 占 9.24%)。其中胃肠系统疾病信号最多, 共涉

及 13 个 PT 信号, 主要为恶心 (1 541 例, 占 45.13%)、腹泻 (752 例, 占 21.73%)、呕吐 (595 例, 占 17.25%)、便秘 (265 例, 占 7.41%) 等。与目前国内已上市的塞利尼索药品说明书进行对比, 有 53 个 PT 信号在说明书中未被提及。未被提及的信号主要集中于胃肠系统疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病和各类检查, 如死亡、便秘、跌倒等, 见表 4、图 1。

2.3 PT 信号分析

对塞利尼索信号发生频次进行分析, 排名前 20 位的 PT 信号主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、代谢及营养类疾病等, 前 5 位 PT 信号分别为恶心、疲劳、血小板减少、食欲减退和腹泻。有 3 种 PT 在说明书中未被提及, 分别是死亡、便秘和跌倒。以 ROR 法对塞利尼索 PT 信号强度进行分析, 信号强度排名前 20 位的 PT 信号主要集中在良恶性及性质不明的肿瘤、胃肠系统疾病、代谢及营养类疾病等。前 5 位 PT 信号分别为神经纤维肉瘤、睑板腺功能障碍、胶质母细胞瘤、高肌酐血症和肾功能检查异常, 有 7 个 PT 在说明书中未被提及。该结果为进一步更新塞利尼索说明书中的 ADE 提供参考, 见表 5。

2.4 严重 ADE 信号分析

在 4 991 例塞利尼索 ADE 报告中, 导致严重后果的有 2 262 例 (占 45.32%), 排前 3 位的分别是延长住院时间 (占 55.04%)、死亡 (35.99%) 和其他严重 ADE (占 8.97%)。经过风险信号挖掘, 导致严重 ADE 的前 5 位 PT 分别是恶心 (9.23%)、死亡 (7.82%)、食欲减退 (5.71%)、腹泻 (4.32%) 和血小板减少症 (4.31%)。在已知年龄的严重 ADE 报告中, 患者年龄中位数为 65 岁, 65 岁以上患者有 527 例 (占 55.28%)。上述结果提示在老年患者中应及时采取有效预防措施, 防止因恶心、食欲减退、腹泻或血小板减少等导致严重 ADE。

表 4 塞利尼索累及系统信号数与 ADE 构成比

Table 4 ADE signal and SOC of selinexor

SOC	信号数	n/例	构成比/%	我国已上市药品说明书中未提及信号数
胃肠系统疾病	13	3 479	26.60	3
全身性疾病及给药部位各种反应	6	2 418	18.49	0
各类检查	18	1 491	11.40	6
代谢及营养类疾病	9	1 390	10.63	5
血液及淋巴系统疾病	5	1 209	9.24	2
各类神经系统疾病	13	791	6.05	6
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	6	765	5.85	6
感染及侵染类疾病	20	651	4.98	8
精神病类	6	349	2.67	2
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6	189	1.45	4
眼器官疾病	5	140	1.07	3
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	110	0.84	1
肾脏及泌尿系统疾病	3	61	0.47	2
皮肤及皮下组织类疾病	1	23	0.18	1
耳及迷路类疾病	2	10	0.08	2
心脏器官疾病	2	3	0.02	1

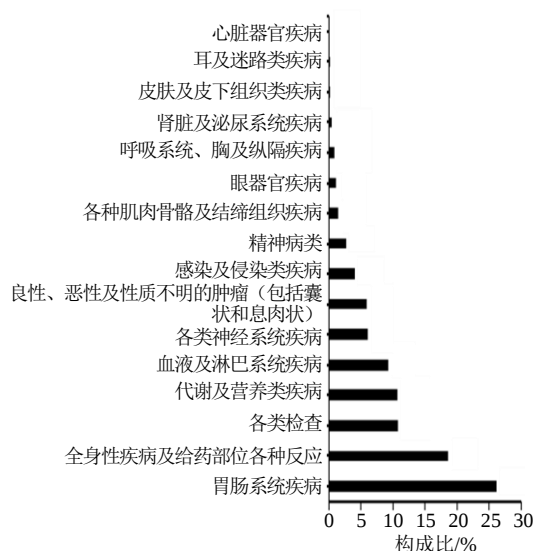


图 1 塞利尼索累计系统 ADE 构成比

Fig. 1 Constituent ratio of selinexor involving systemic ADE

3 讨论

3.1 塞利尼索 ADE 人口学特征

本研究共检索出 4 991 份以塞利尼索为首要怀疑药物的 ADE 报告，虽然在已知性别的 ADE 报告中，男性患者使用塞利尼索 ADE 发生比例略高于女性（55.27% vs 44.73%），但流行病学资料显示^[8]，多发性骨髓瘤男性发病率高于女性，该结果不能说

明性别与 ADE 发生之间的联系，尚需设计严谨的临床研究证实。在已知年龄信息的 ADE 报告中，患者中位年龄为 65 岁，平均年龄为 63.63 岁，65 岁以上的患者占比 51.37%，该结果提示老年患者使用塞利尼索的 ADE 发生率可能较青壮年高，应重点关注老年人群用药安全。在 ADE 上报国家中，上报例数最多的是美国（66.22%），这与该药首先在美国上市有关。来自中国的 ADE 报告仅占 4.33%，鉴于塞利尼索在国内上市不久，中国人群用药后数据较为缺失，提示对我国人群用药安全性分析时应充分评估潜在风险。

3.2 常见 ADE 信号分析

STORM 和 MATCH 研究结果显示^[9-10]，塞利尼索常见 ADE 为血小板减少、贫血、恶心呕吐和腹泻，其他 ADE 包括体质量下降、厌食、低钠血症和乏力。在本次研究中，共挖掘出 118 个塞利尼索 ADE 信号，发生频率高的 ADE 有恶心、疲劳、腹泻、食欲减退、腹泻和血小板减少等。ADE 主要集中在胃肠系统疾病、代谢及营养类疾病和各类检查，与塞利尼索药品说明书和既往文献报道基本一致，说明本研究结果比较可靠。血小板减少、中性粒细胞减少和乏力是导致塞利尼索治疗中断的最常见的 ADE^[11]，尤其是与其他有骨髓抑制的药物联合使用

表 5 塞利尼索 ADE 发生频数和信号强度排名前 20 位 PT
Table 5 Top 20 PT of selinexor ADE frequency and signal strength

ADE 报告数前 20 位的 PT			ADE 信号强度前 20 位的 PT		
PT	报告数	ROR 95%CI 下限	PT	报告数	ROR 95%CI 下限
恶心	1 541	8.29	神经纤维肉瘤 ^a	18	209.51
疲劳	1 102	4.92	睑板腺功能障碍 ^a	5	195.21
血小板减少症	928	15.45	胶质母细胞瘤 ^a	7	100.10
食欲减退	906	14.12	高肌酐血症 ^a	15	98.71
腹泻	752	3.97	肾脏功能检查异常 ^a	16	94.58
呕吐	595	5.12	味觉障碍	138	84.13
死亡 ^a	483	1.80	呃逆	16	69.01
乏力	460	4.40	骨肿瘤 ^a	4	64.35
体重降低	418	4.87	闪光幻觉	12	63.12
贫血	318	6.08	肿瘤疼痛 ^a	5	63.21
便秘 ^a	265	3.95	鼻病毒感染	10	53.58
头晕	250	1.79	鼻衄	65	52.09
感染性肺炎	240	2.41	干呕	28	51.40
脱水	204	6.01	困倦	44	49.25
低钠血症	157	9.58	血钠降低	25	47.23
意识模糊状态	155	3.41	白细胞计数降低	143	46.55
跌倒 ^a	145	1.35	味觉倒错	72	45.08
发热	136	1.20	血小板减少症	928	15.14
中性粒细胞减少	126	2.41	嗝气	17	13.78
血红蛋白降低	120	10.91	血红蛋白降低	120	9.85

a: 在我国药品说明书中未被提及的 ADE

a: ADE that is not mentioned in drug labels

时更应注意。血小板减少是塞利尼索的主要血液学毒性，其通过抑制巨核细胞成熟阶段的血小板生成素（TPO）信号传导而抑制血小板的生成，对于本身血小板较低的人群使用塞利尼索更容易导致严重的出血事件，如颅内出血、胃肠道出血等^[12]。塞利尼索介导的血小板减少是可逆的，可通过 TPO 激动剂艾曲泊帕或罗米司亭纠正血小板减少，在 BOSTON 试验中^[13]，18%的血小板减少症患者使用了 TPO 药物，显著降低了因血小板减少而导致剂量调整或治疗中断的发生率。塞利尼索诱导的血小板减少存在剂量相关性，1 项观察性研究结果表明，高剂量组（>100 mg/2 周）29 d 内血小板降低发生率显著高于低剂量组（50~70 mg/2 周）^[14]。塞利尼索上述典型 ADE 多是可预见的，一般多出现于前 2 个治疗周期内，随着后续治疗时间的延长，患者的耐受性也会逐步提高。塞利尼索另一常见 ADE 为胃肠道毒性，如恶心、呕吐、腹泻、厌食和食欲

减退。胃肠道 ADE 一般是通过中枢介导的，虽然很少导致严重 ADE，但会限制塞利尼索的耐受性，预防性使用止吐药有助于提高患者耐受性^[15]。有文献报道^[16-17]，89%~100%接受塞利尼索治疗的患者会使用止吐药，许多患者可能会需要 2 种（14%~33%）甚至 3 种（5%）止吐药。对于恶心呕吐等胃肠道反应，可在首剂前使用 8 mg 昂丹司琼或其他等效止吐药。在 BOSTON 研究中^[13]，33%的患者在第 1 个周期内发生恶心呕吐，但在后续治疗中恶心呕吐发生率降低 50%，完成前 2 个治疗周期后，恶心呕吐发生率低于 10%。因此，在塞利尼索前 2 个治疗周期内应加强患者的药学监护，建议每周监测血常规、血生化（电解质）、体质量等，严重情况下每周监测 2 次，避免因严重 ADE 而中断治疗^[18]。使用塞利尼索的患者出现厌食、食欲减退、体质量下降和乏力等症状可能是多种因素引起的，除药物本身的影响，放化疗和恶心肿瘤本身也可能导致上述症

状的发生。

3.3 说明书未提及 ADE 信号分析

本次研究共检测出了 53 个药品说明书未收录的 ADE 信号,如神经纤维肉瘤、胶质母细胞瘤、骨肿瘤等良恶性肿瘤。查阅相关资料,目前尚无使用塞利尼索增加相关肿瘤风险的报道,关于塞利尼索与增加肿瘤风险的联系尚需进一步临床研究。本研究还发现了高肌酐血症、肾功能损伤等说明书未收录的 ADE 信号,在塞利尼索上市前临床研究中就观察到其可能导致肾损伤和电解质紊乱^[9-10, 13],塞利尼索导致肾损伤的机制目前尚不清楚,可能与患者本身恶性肿瘤有关,多发性骨髓瘤治疗复杂,使用药物众多,肾功能异常究竟由药物引起抑或是由恶性肿瘤进展导致尚无法确定。塞利尼索相关肾损伤一般是轻微的,很少导致严重后果,迄今为止只有 1 例不可逆肾功能衰竭导致治疗中断的报道^[9]。一般根据肾损伤严重程度进行门诊液体复苏或住院治疗,临床在使用塞利尼索过程中仍应注意肾功能和电解质的监测。本次研究还发现了跌倒、嗜睡、便秘等说明书未提及的信号。据文献报道,经塞利尼索片治疗的患者 30%曾出现神经系统毒性,包括晕厥、眩晕、精神状态改变等,神经毒性首次发病的中位时间为 15 d^[19-20]。塞利尼索相关神经系统毒性可能与低钠血症、低血红蛋白水平有关,建议及时调整水化状态,监控血红蛋白水平,配合药物治疗,避免加剧眩晕或精神状态的变化。目前尚未见塞利尼索致便秘的相关文献报道,塞利尼索最常见 ADE 为胃肠道毒性,一般导致呕吐、腹泻等,推测塞利尼索相关便秘可能是严重胃肠道功能紊乱所致,但尚需临床研究进一步证实。

3.4 本研究局限性

本研究通过 FAERS 数据库进行真实世界下的用药安全性分析,能有效解决临床试验样本量小,观察时间短等问题,但仍存在一定的局限性。首先,FAERS 数据量巨大,覆盖范围广,但是数据完整性差,存在部分数据漏报现象。由于无法获得使用塞利尼索但未发生 ADE 的患者数量,因此无法计算药物整体 ADE 发生率。其次,ROR 法和 PRR 法作为计算工具,只能说明药物与 ADE 之间的联系强度,无法直接表明两者之间的因果关系,具体情况还需要结合既往文献和临床使用加以佐证。最后,FAERS 数据库报告基本来自欧美国家,因地域、种族与亚洲人群存在差异,故本研究结果不能完全正

确反映中国人群用药后的 ADE 发生情况,应尽快建立科学规范化的基于中国人群的 ADE 数据库,为正确评估中国药品上市后药品不良反应,做好药物安全警戒,促进合理用药,提供真实世界的数据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang S, Xu L, Feng J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: A national population-based analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1513.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *C A Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Muz B, Azab F, de la Puente P, et al. Selinexor overcomes hypoxia-induced drug resistance in multiple myeloma [J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(4): 632-640.
- [4] Tao Y, Zhou H, Niu T. Safety and efficacy analysis of selinexor-based treatment in multiple myeloma, a Meta-analysis based on prospective clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 758992.
- [5] Kim J, Cho J, Yoon S E, et al. Efficacy of salvage treatments in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma including chimeric antigen receptor T-cell therapy: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Cancer Res Treat*, 2023, 55(3): 1031-1047.
- [6] Gu X, Sun C, Xu J, et al. Optimal timing and drug combination of selinexor in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2187972.
- [7] 杨芝芳, 尹小娟, 杨沙, 等. 基于 FAERS 数据库的厄达替尼不良事件信号挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(3): 709-713.
- [8] Bangolo A I, Fwelo P, Trivedi C, et al. Interaction between age and gender on survival outcomes in extramedullary multiple myeloma over the past two decades [J]. *World J Clin Oncol*, 2023, 14(4): 179-189.
- [9] Chari A, Vogl D T, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(8): 727-738.
- [10] Qiu L, Xia Z, Fu C, et al. Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): A phase II, single-arm study [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 108.
- [11] Mikhael J, Noonan K R, Faiman B, et al. Consensus

- recommendations for the clinical management of patients with multiple myeloma treated with selinexor [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(6): 351-357.
- [12] Chen C, Siegel D, Gutierrez M. *et al.* Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and waldenstrom macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2018, 131(8): 855-863.
- [13] Grosicki S, Simonova M, Spicka I, *et al.* Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10262): 1563-1573.
- [14] Razak A R A, Mau-Soerensen M, Gabrail N Y, *et al.* First-in-class, first-in-human phase I study of selinexor, a selective inhibitor of nuclear export, in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34): 4142-4150.
- [15] Neupane K, Wahab A, Masood A, *et al.* Profile and management of toxicity of selinexor and belantamab mafodotin for the treatment of triple class refractory multiple myeloma [J]. *J Blood Med*, 2021, 12: 529-550.
- [16] Bahlis N J, Sutherland H, White D, *et al.* Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2018, 132(24): 2546-2554.
- [17] Vogl D T, Dingli D, Cornell R F, *et al.* Selective inhibition of nuclear export with oral selinexor for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 859-866.
- [18] 李娟, 侯健, 蔡真, 等. 塞利尼索在多发性骨髓瘤临床应用的专家共识(2022) [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9): 605-611.
- [19] FDA. ODAC briefing document, selinexor for the treatment of triple class refractory multiple myeloma [EB/OL]. (2019-02-26). <https://www.fda.gov/media/121669/download>.
- [20] 陈本川. 治疗复发或难治性多发性骨髓瘤新药—塞利尼索(selinexor) [J]. *医药导报*, 2020, 39(2): 268-275.

[责任编辑 高源]